

УДК 618.38-053.31

## БИОГЕННЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ БОЛЬШЕВЕСНЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Шейбак Л.Н., Шерешик Т.С.

УО «Гродненский государственный медицинский университет» г. Гродно

### Реферат

*Целью исследования явилось определение показателей обмена биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови и их взаимосвязь с течением периода ранней неонатальной адаптации у большевесных доношенных новорожденных детей.*

*Показано, что в сыворотке пуповинной крови большевесных доношенных новорождённых детей имеет место снижение содержания продукта деградации дофамина, что свидетельствует о пролонгировании стрессовой ситуации. Данные изменения катехоламинового статуса более значимы у большевесных новорожденных детей с негармоничным физическим развитием. Показатели обмена серотонина в сыворотке пуповинной крови существенно не изменяются у большевесных новорожденных детей и не зависят от гармоничности физического развития.*

*Течение ранней неонатальной адаптации у большевесных новорожденных детей зависит от гармоничности физического развития. Новорожденные дети с негармоничным физическим развитием чаще имеют проявления геморрагического синдрома, токсической эритемы и перинатальное поражение ЦНС.*

**Ключевые слова:** биогенные амины, доношенные новорожденные, пуповинная кровь.

### ВВЕДЕНИЕ

Физическое развитие является одним из основных критериев здоровья новорождённого ребёнка, так как отражает его основную биологическую функцию. Степень физического развития – как низкая, так и высокая, оказывает существенное влияние на характер течения периода адаптации и состояние здоровья новорождённого ребёнка. Масса тела новорождённого – наиболее доступный и поддающийся объективному анализу индикатор нарушений антенатального развития плода. Особенности внутриутробного развития плода отражаются на антропометрических показателях новорожденных детей и могут косвенно влиять на возможные нарушения дальнейшего их роста и развития.

В клинической практике термином «большевесный новорождённый» (крупновесный новорождённый, крупный плод, макросом) обозначают детей, имеющих при рождении массу тела 4000 г и более. Дети, имеющие массу тела при рождении 4500 г и более, считаются «большевесными новорождёнными с чрезвычайно крупной массой тела» [3].

Целью исследования явилось определение показателей обмена биогенных аминов в сыворотке пуповин-

ной крови и их взаимосвязь с течением периода ранней неонатальной адаптации у большевесных доношенных новорожденных детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 73 доношенных новорождённых ребёнка, которые были распределены в зависимости от антропометрических показателей при рождении. Новорожденные дети (n=24, контрольная группа), имевшие антропометрические показатели, соответствовавшие средним статистическим, составили группу сравнения. Остальные новорожденные (n=49) родились с массой тела более 4000,0 г, причем 7 из них имели массу тела более 4500,0 г.

Оценка физического развития доношенных новорождённых детей проводилась с использованием средних статистических показателей ( $M \pm \sigma$ ) основных параметров в зависимости от гестационного возраста (Дементьева Г.М., 1981). Классификация большевесных новорождённых основана на определении у них массо-ростовых соотношений, используя «коэффициент гармоничности» (КГ) (Грищенко В.И., 1990 г.). Гармонично развитыми считали новорождённых, которые имели показатели массы и длины тела, дающие при расчёте КГ значения в пределах 22,5-25,5 кг. При уменьшении или увеличении КГ физическое развитие оценивалось как негармоничное [3].

У детей контрольной группы (1-я группа) ранний неонатальный период протекал без особенностей. Антропометрические показатели у них составили: масса тела –  $3402,1 \pm 48,2$  г, длина тела –  $52,2 \pm 0,24$  см, окружность головы –  $34,9 \pm 0,15$  см, окружность груди –  $33,9 \pm 0,15$  см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Показатели физического развития детей с массой более 4000,0 г (2-группа) составили: масса тела –  $4226,7 \pm 25,5$  г ( $p < 0,001$ , при сравнении с контрольной группой), длина тела –  $55,3 \pm 0,25$  см, окружность головы –  $36,8 \pm 0,13$  см, окружность груди –  $35,9 \pm 0,13$ . 7 детей с массой тела при рождении более 4500 г составили группу большевесных с чрезвычайно крупной массой (3-я группа).

Стартовые показатели биохимических исследований сыворотки пуповинной крови (общий белок, общий билирубин, глюкоза) существенно не различались в сравниваемых группах.

Среди большевесных новорождённых, используя коэффициент гармоничности, нами были выделены дети с гармоничным физическим развитием (2а-группа, n=19, 45,2%) и негармоничным развитием (2б-группа, n= 23, 54,8%).

Среди обследованных большевесных новорожденных 12 (24,5%) детей родились путем операции кесарева сечения. В 16 случаях естественное родоразрешение сопровождалось дополнительными методами коррекции (использование окситоцина, простина, проведение амниотомии). У 12 (24,5%) женщин беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, у 14 (28,6%) – на фоне гестоза. Умеренное многоводие отмечалось в 12 (24,5%) случаях, анемия лёгкой степени – в 14 (28,6%), патология почек – в 19 (38,8%).

Измерение концентрации тирозина (Туг), 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), а

также триптофана (Трп), 5-гидрокситриптофана (5-НТР), 5-гидрокситриптамина (5-НТ), оксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, приём и обработка данных с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.5. Медианой (Ме), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приблизительно нормальное распределение. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. А также проводился анализ полученных результатов по общепринятой системе сравнения исследуемых показателей с применением Т-статистики и критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дофамин (DA) и серотонин, принадлежащие к группе биогенных аминов, являются нейромедиаторами, участвующими в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и патологии. Дофамин участвует в регуляции двигательной активности, эндокринных функций, механизмах развития болевого синдрома. Серотонин способствует повышению кровяного давления и сужению бронхов, в начальной

стадии воспаления он повышает проницаемость капилляров. Малые количества серотонина подавляют центральную нервную систему, а более значительные – стимулируют её. Показана ведущая роль DA и 5-НТ-систем в формировании эмоционального статуса [2].

Исходным субстратом для образования катехоламинов является аминокислота тирозин. После её гидроксилирования образуется дигидроксифенилаланин (DOPA), который является непосредственным предшественником катехоламинов. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но обладает относительно невысокой биологической активностью. В дальнейшем из DOPA образуются дофамин, из которого образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая (HVA) кислоты [5,6,7].

В результате проведенных исследований катехоламинового обмена мы пришли к заключению, что уровни тирозина, исходного продукта, и дигидроксифенилаланина (DOPA), предшественника катехоламинов, в сыворотке пуповинной крови новорождённых исследуемой группы существенно не отличаются от показателей в контроле, что свидетельствует о достаточном синтезе биологически активных веществ. Отмечается дисбаланс в выведении продуктов деградации дофамина: тенденция к повышению концентрации дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) у большевесных новорождённых и снижение гомованилиновой кислоты (HVA). Статистически значимыми являются отличия в содержании гомованилиновой кислоты в группе большевесных новорождённых

**Таблица 1** Показатели катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных детей при некоторых особенностях физического развития.

Группа	TYR, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Контроль (n=24)	55,9	55,9	381,0	737,4
Ме (25;75)	[46,7;66,9]	[37,0;67,9]	[222,6;813,0]	[347,0;1080,0]
Большевесные	56,0	58,1	438,5	443,5
новорождённые (n=42)	[43,8;65,2]	[19,8;82,3]	[338,0;660,0]	[153,0;601,0]
p	0,86*	0,92*	0,96*	0,01*

Примечание \* - критерий Манна-Уитни при сравнении группы-1 с группой-2

ных детей при сравнении с группой контроля (табл. 1).

Напряжение катехоламинового обмена отражалось на течении периода ранней неонатальной адаптации. Характерными клиническими особенностями явилась большая потеря первоначальной массы тела, несмотря на использование докорма и кормление новорожденных детей по требованию (219,6±15,0 г (5,3%), в контрольной группе - 168,1±13,7 г (4,9%), p<0,01). Восстановление массы тела на момент выписки (6-7 сутки) отмечалось только у 52% большевесных новорожденных детей. Время отделения пуповинного остатка не различалось в исследуемой и контрольной группах и приходилось на 4-5 сутки. Новорожденные дети обследуемой группы в 4 раза чаще имели проявления кожного геморрагического синдрома (12 против 2 детей в контроле), который проявлялся обильными петехиальными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы. В данной группе значительно чаще имелись проявления неонатальной гипербилиру-

бинемии с повышением показателей общего билирубина более 200, 0 мкмоль/л (9 против 2 в контрольной группе). Нарушение адаптации с затруднением носового дыхания, осиплостью голоса, мышечной дистонией, снижением рефлексов, вялым сосанием отмечалось у 16 (38,1%) большевесных новорождённых детей и нередко трактовалось как синдром внутриутробного инфицирования [3,8].

Одновременно с этим отмечена зависимость показателей катехоламинового обмена у большевесных новорожденных детей от гармоничности физического развития. На фоне повышенного содержания тирозина в сыворотке пуповинной крови при гармоничном физическом развитии отмечалось снижение содержания предшественника дофамина (DOPA) в 2,5 раза. Вероятно, новорожденные с избыточной массой тела и гармоничным развитием имеют некоторую функциональную недостаточность печени и, соответственно, низкую активность фермента тирозингидроксилазы. Дисбаланс наблюдался в содержа-

нии продуктов деградации дофамина: некоторое повышение 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и снижение гомованилиновой кислоты (HVA). Таким образом, нами получено доказательство высокого напряжения катехоламинового обмена у них. Вероятно, данные изменения катехоламинового статуса являются своеобразной защитой для новорожденного в процессе рождения.

Большевесные новорожденные дети с негармоничным физическим развитием не имели вышеперечислен-

ных особенностей. Содержание тирозина и дигидроксифенилаланина (DOPA) в сыворотке пуповинной крови существенно не отличалось от показателей в контрольной группе. Однако у детей данной группы отмечались тенденции к повышению содержания продукта деградации дофамина 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и статистически значимое снижение гомованилиновой кислоты (HVA), что может свидетельствовать о повы-

**Таблица 2** Показатели катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови большевесных детей в зависимости от гармоничности физического развития.

Группа	TYR, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Контроль (n=24)	55,9	55,9	381,0	737,4
Me (25;75)	[46,7;66,9]	[37,0;67,9]	[222,6;813,0]	[347,0;1080,0]
Большевесные с гармоничным развитием (n=19)	60,2	21,0	465,0	457,0
	[44,9;65,2]	[11,8;68,7]	[289,9;614,0]	[139,0;729,0]
Большевесные с негармоничным развитием (n=23)	54,4	58,8	412,0	476,0
	[40,1;74,3]	[29,4;91,2]	[342,0;712,0]	[173,5;569,0]
p	0,88*	0,29*	0,94*	0,05*
	0,88**	0,44**	0,89**	0,03**

Примечание - \* критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2а-группой

\*\* критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2б-группой

**Таблица 3** Показатели серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных детей при некоторых особенностях физического развития.

Группа	Trp, нмоль/мл	5-НТР, нмоль/л	5-НТ, нмоль/л	5-Н1АА, нмоль/л
Контроль(n=24)	72,9	22,3	116,0	109,0
	[64,1;92,5]	[13,0;40,1]	[84,4;199,0]	[75,7;155,0]
Большевесные новорождённые (n=42)	69,5	20,8	182,5	151,5
	[57,6;86,8]	[11,1;26,2]	[78,1;256,0]	[103,0;217,0]
p	0,45*	0,24*	0,27*	0,06*

Примечание - \*критерий Манна-Уитни при сравнении 1-й группы с группой-2

шенной активации нейро-эндокринной системы (табл. 2).

Учитывая то, что серотонин способен оказывать значительную роль на течение адаптационного процесса и влиять на ключевые звенья гемодинамики, мы проанализировали содержание его предшественников и метаболитов в сыворотке пуповинной крови. Предшественником для синтеза серотонина служит незаменимая аминокислота L-триптофан. Фермент гидроксилаза триптофана катализирует первую ступень синтеза – превращение триптофана в 5-гидрокси-триптофан (5-НТР), после декарбоксилирования которого образуется 5-гидрокси-триптамин (5-НТ, серотонин). Конечным продуктом метаболизма серотонина является оксииндолуксусная кислота (5-Н1АА) [1, 2].

В группе большевесных новорожденных детей наблюдалась тенденция к повышенному синтезу серотонина и, соответственно, увеличение концентрации продукта

его деградации – 5-Н1АА. Данные изменения регистрировались при одинаковых стартовых показателях в сыворотке пуповинной крови триптофана и 5-гидрокси-триптофана новорожденных исследуемых групп. Более значительные количества серотонина влияют на функцию ЦНС, провоцируя ее чрезмерную стимуляцию (табл. 3)

Выявленные особенности серотонинового обмена отмечались вне зависимости от гармоничности развития большевесных новорожденных детей. На фоне практически одинаковых стартовых показателей содержания триптофана и 5-гидрокси-триптофана уровни серотонина и продукта его деградации несколько повышены в группе большевесных детей с гармоничным и негармоничным развитием, что свидетельствует об активном синтезе и метаболизме серотонина у них (табл. 4).

При сравнении особенностей течения ранней неонатальной адаптации в группах большевесных новорож-

**Таблица 4** Показатели серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови большевесных доношенных детей в зависимости от гармоничности физического развития

Группа	Тгр, нмоль/мл	5-НТР, нмоль/л	5-НТ, нмоль/л	5-Н1АА, нмоль/л
Контроль (n=24)	72,9	22,3	116,0	109,0
Me (25;75)	[64,1;92,5]	[13,0;40,1]	[84,4;199,0]	[75,7;155,0]
Большевесные гармоничного развития (n=19)	70,3	21,0	125,0	139,0
Большевесные негармоничного развития (n=23)	69,9	21,2	211,0	148,0
	[57,6;96,7]	[9,9;26,2]	[83,3;265,0]	[84,4;217,0]
p	0,39*	0,35*	0,71*	0,07*
	0,64**	0,29**	0,15**	0,15**

Примечание – \* критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2а-группой

\*\* критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2б-группой

денных детей с учетом коэффициента гармоничности мы получили увеличение частоты геморрагических проявлений в виде локального кожного геморрагического синдрома у детей с негармоничным развитием в 4 раза, причем это увеличение сопровождалось большей частотой кефалогематом. Большевесные новорожденные дети с негармоничным развитием в 15,7% случаев имели перинатальное поражение ЦНС, чего не отмечалось у детей с гармоничным развитием. В 2 раза чаще имела место токсическая эритема в ранний неонатальный период в группе большевесных с негармоничным развитием. Одновременно с этим, частота развития гипербилирубинемии (более 220,0 мкмоль/л), анемии (гемоглобин венозной крови менее 145 г/л), а также дисадаптации в виде отека век, затруднения носового дыхания, осиплости голоса, снижения мышечного тонуса и рефлексов была одинаковой в обеих анализируемых группах.

При анализе клинических особенностей ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей с чрезвычайно крупной массой тела мы не получили значительных изменений показателей катехоламинового и серотонинового обмена. Содержание предшественника дофамина (DOPA) у них варьировалось от 11,1 до 81,6 нмоль/л (в среднем 50), содержание серотонина находилось в пределах 42,5-319 нмоль/л (в среднем 120,6). У большевесных новорожденных с чрезвычайно крупной массой локальный кожно-геморрагический синдром в виде геморрагий в кожу лица встречался в 3 случаях из 7. Нарушение адаптации в виде угнетения рефлексов, снижения мышечного тонуса, мелкокремезовидного тремора с первых суток встречалось в 3 случаях. У 2 новорожденных детей отмечалось затруднение носового дыхания, отек век. Анемия легкой степени со снижением венозного гемоглобина до 151 г/л в первые сутки у 1 ребенка.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, у большевесных новорожденных детей статус биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови отличается от аналогичных показателей у детей с нормальными параметрами физического развития. Имеет место снижение содержания продукта деградации дофамина, что свидетельствует о пролонгировании стрессовой ситуации. Данные изменения катехоламинового статуса более значимы у большевесных новорожденных

детей с негармоничным физическим развитием.

Показатели обмена серотонина в сыворотке пуповинной крови существенно не изменяются у большевесных новорожденных детей и не зависят от гармоничности физического развития.

Течение ранней неонатальной адаптации у большевесных новорожденных детей зависит от гармоничности физического развития. Новорожденные дети с негармоничным физическим развитием чаще имеют проявления геморрагического синдрома, токсической эритемы и перинатального поражения ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев, Ю.Е. Обмен веществ у детей / Ю.Е. Вельтищев. – Москва: «Медицина», 1983. – 464 С.
2. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А.А. Николаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. - №2. – С. 60-64.
3. Елиневская, Г.Ф. Факторы риска рождения большевесных детей и некоторые аспекты их реабилитации / Г.Ф. Елиневская, С.К. Левицкая // Вопросы организации и информации здравоохранения. – 1997. - №1. – С. 19-21.
4. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И.Г. Михеева [и др.] // Педиатрия. – 2008. - №1. – С. 40-44.
5. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В.В. Баришполец [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. - №3. – С. 44-49.
6. Угрюмов, М.В. Нейроны мозга, частично экспрессирующие моноаминергический фенотип: локализация, развитие и функциональное значение / М.В. Угрюмов // Успехи физиологических наук. – 2007. - №2. – С. 3-20.
7. Benes, F.M. Principles of dopamine biochemistry / F.M. Benes // Trends in Pharmacological Sciences. – 2001. – Vol. 22, №1. – P. 46-47.
8. Laura de Rooy. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-

gestational-age infants / Laura de Rooy // Pediatrics. – 2002. - Vol.109, №3. - P. 42. Biogenic status umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants.

## BIOGENIC STATUS OF UMBILICAL CORD BLOOD SERUM OF LARGE-FOR-GESTATIONAL AGE INFANTS

Sheibak L.N., Shereshik T.S.

Educational institution "Grodno State Medical University"

### Abstract

*The aim of the study was to investigate the indices of biogenic amines exchange in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants in relation with the course of early neonatal adaptation period.*

*It has been shown that the content of dopamine degradation product decreased in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants that indicates the prolongation of stress situation. These changes of catecholamines exchange were more significant in large-for-gestational age infants with nonharmonic physical development. The indices of serotonin exchange in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants were the same comparing with the control group.*

*It was found that the course of early adaptation period of large-for-gestational age infants depended on harmonic physical development. The large-for-gestational age infants with nonharmonic physical development more often had haemorrhagic syndrome, toxic erythema and perinatal damage of central nervous system.*

**Key words:** large-for-gestational age infants, umbilical blood, biogenic amines.